

成長ホルモンの膵インスリン,グルカゴン,ソマトスタチン分泌に与える影響：
イヌ上膵十二指腸動脈内注入法による検討

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/9030 |

成長ホルモンの膵インスリン, グルカゴン, ソマトスタチン分泌に与える影響

— イヌ上膵十二指腸動脈内注入法による検討 —

金沢大学医学部内科学第二講座 (指導: 竹田亮祐教授)

吉 光 康 平

(昭和57年11月13日受付)

成長ホルモン(GH)が膵内分泌に直接的影響を及ぼすか否かについては未だ議論が多い。本論文は、この問題を明らかにするため、パントバルビタール麻酔下に、ウシGHをイヌ膵動脈内に注入し、その際の膵静脈及び大腿動脈血中インスリン(IRI), グルカゴン(IRG), ソマトスタチン(SLI)濃度変動を検討した。ウシGH 0.1 mgの膵動脈内10分間注入(n=5)により、膵静脈血IRI濃度は前値 $318 \pm 73 \mu\text{U/ml}$ より有意に上昇し、2分にて平均最高値 676 ± 177 に達した。IRG濃度は前値 $468 \pm 103 \text{ pg/ml}$ より有意に上昇し、3分にて最高値 $1,268 \pm 463$ に達した。SLI濃度は前値 $330 \pm 164 \text{ pg/ml}$ より、4分にて 484 ± 120 へと有意に上昇し、30分でも有意の高値を維持した。同時に測定した大腿動脈血IRI濃度は上昇傾向を示し、IRG及びSLI濃度は有意に上昇した。またIRI, IRG及びSLI濃度のtranspancreatic gradient(膵静脈血濃度-大腿動脈血濃度)はGH投与により、それぞれ前値の2.2倍, 3.4倍, 1.8倍へと増加した。膵静脈血流量は、この量のGH注入により、前値の81%に及ぶ最低値まで減少した。なおGH溶解液のみの膵動脈内注入(n=4)は、膵静脈血及び大腿動脈血いずれにおいても、IRI, IRG及びSLI濃度の有意の変動を惹起しなかった。ウシGH 2.0 mgの膵動脈内注入(n=7)により、膵静脈血流量は前値の44%に達する最低値へと減少した。この量のGH投与により、膵静脈血IRI濃度は前値 $300 \pm 58 \mu\text{U/ml}$ より、その5.8倍に至る頂値へと増加した。IRG濃度も前値の約2倍へと有意に増加したが、SLI濃度は実験終了時まで徐々に増加した。同時に測定した大腿動脈血IRI, IRG濃度は有意に増加したが、SLI濃度はわずかの上昇を示した。この量のGH注入により、IRI及びIRG濃度のtranspancreatic gradientは、投与前値のそれぞれ6.0倍, 2.8倍の頂値へと有意に増加したが、SLI濃度のそれは軽度の増加を示したにすぎなかった。IRI, IRG及びSLIの膵からの放出量(濃度×膵血漿流量)は、ウシGH 0.1 mg注入時、いずれも有意に増加した。一方、ウシGH 2.0 mg注入時には、IRI放出量は有意に増加したが、IRG放出量は増加傾向を示したにすぎず、SLI放出量はむしろ減少した。従って、in vivo実験系をもちいてGHの膵内分泌作用に対する効果をみた従来の研究成績の不一致は、薬理学的大量GH投与により惹起された膵血流量の変動が一因になっていると推定される。著者の得た成績は、GHがインスリン, グルカゴンのみならず、“extrahypothalamic”ソマトスタチンとしての膵ソマトスタチンを含む膵内分泌系に直接的刺激作用を有することを示している。また、この現象はGHが病態生理学的に、糖尿病において重要な役割を演じている可能性を示唆している。

Key words Growth Hormone, Insulin, Glucagon, Somatostatin,
Pancreatic Blood Flow

Effect of Growth Hormone Infusion into the Pancreatic Artery on Insulin, Glucagon, and Somatostatin Secretion in Dogs. Kohei Yoshimitsu, Department of Internal Medicine (II), (Director: Professor R. Takeda), School of Medicine, Kanazawa University.

Houssay 現象¹⁾の発見以来,下垂体ホルモンが膵内分泌に如何なる影響を与えるかの問題は,糖尿病における病因論とも関連し,興味あるテーマである。とりわけ,成長ホルモン(growth hormone: GH)が膵内分泌に対して直接的作用を有するか否かについては,Young²⁾の成績以来,議論の多いところである。一方,我々の研究室のNakabayashi ら³⁾は,イヌにおいて脳下垂体摘出が,術後4週以内にインスリン,膵及び膵外性グルカゴン分泌の著しい低下を惹起すること,そしてこの現象には成長ホルモン欠損が重要な役割を演じていることを報告した。

近年に至り,Tai ら⁴⁾はラット膵灌流実験において,薬理学的量のウシGH投与が,一過性のインスリン(immunoreactive insulin: IRI)及びグルカゴン(immunoreactive glucagon: IRG)分泌促進を惹起したと報告した。しかしLarson ら⁵⁾は同様の *in vitro*の実験系において,高度に純化されたヒトGHにはIRI分泌刺激効果が認められないと報告している。さらに *in vivo*でも種々のGH製剤の薬理学的量を一度に膵膵内に注入した場合,末梢静脈血中IRI,IRG濃度の増加はみられないとする成績⁷⁻¹⁰⁾が多い。Pierluissi ら¹¹⁾は仔イヌにおいて,大量のウシGHの皮下注射が6時間後に末梢血中IRI,IRG濃度の増加を示すこと,さらにSirek ら¹²⁾は,イヌにおいてウシGHを膵膵内に注入すると10分以内に門脈血においてのみIRI,IRG濃度の上昇が認められるが,末梢静脈血ではこれらホルモンの上昇はみられないことを報告した。従ってGHが膵内分泌(IRI,IRG)に対して,はたして直接作用を及ぼすか否かについては,今日まで一致した見解は得られていない。

今回,著者はGHの膵内分泌への直接的影響の有無を検索する目的で,イヌ上膵十二指腸動脈(膵動脈)を介し,薬理学的量及び生理的に近い量のウシGHの膵局所注入を行った。そして経時的に上膵十二指腸静脈(膵静脈)血中及び大腿動脈血中IRI,IRG濃度のみならず,従来報告されたことのない第3の膵ホルモンであるソマトスタチン(Somatostatin-like-immunoreactivity: SLI)濃度についても検討し,同時に膵からのホルモン放出量に影響を与える膵静脈血流量をも測定した。その結果,ウシGHが *in vivo*において,IRI,IRG及びSLIの直接的分泌促進と膵静脈血流量の減少を惹起する成績を得たので報告する。

実験対象および方法

雑種成犬(17.0~25.0 kg,平均21.5 kg)16頭を用いて,一夜(12~16時間)絶食後,pentobarbital 静脈麻酔下に開腹した。Kanazawa らの方法¹³⁾に準じ,既

報¹⁴⁾の如く *in situ*の膵動脈循環システムを作製した。その概要は次の如くである。上膵十二指腸動脈の十二指腸への小分枝内へカテーテルを挿入し,その先端を同動脈本幹直前に設置した。同時に上膵十二指腸静脈本幹の膵側及び門脈側に設置したカテーテルをコネクターにて接合し,この部を体外におき,腹壁を閉じた。この接合部をはずすことにより膵静脈血の採取とtime-collection法による膵静脈血流量測定とを同時に行った。なお右胃大網静脈は幽門部に結紮した。さらに大腿動脈にも採血用のカニューレを留置した。

GHとしてアメリカNIH提供のウシGH(NIH-GH-B18)を使用し,10 mgのウシGHを0.1 N. NaOHの0.3 mlにて溶解後,更に生理的食塩水にて,2 mgまたは0.1 mg/10 mlの濃度に希釈した。ウシGHの膵動脈内投与は膵動脈本幹に設置したカテーテルを介し,持続注入ポンプを用いて10分間にわたり1 ml/minの速度で注入した。対照群には前述のGH溶解液(vehicle)のみを同様に注入した。採血は-2, -1, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 7.5, 10, 15, 20, 25, 30分(0~10分GH注入)に膵静脈及び大腿動脈より実施し,同時に膵静脈血流量を測定した。

血中IRIはイヌ・インスリン標準品(Lot. No. H7574, Novo社Dr. L. Heding提供)を用いる2抗体法¹⁵⁾,IRGは抗体30 K (Dr. R. H. Unger)を用いる1抗体法¹⁶⁾,SLIは抗体R 101 (Dr. Arimura)を用いるHarris らの方法¹⁷⁾に準ずる1抗体法¹⁸⁾を使用し,それぞれ既報のラジオイムノアッセイにて測定した。血中グルコース測定はグルコースオキシダーゼ法によった。なお膵よりのホルモン放出量(output)は,膵静脈ホルモン濃度 $\times(1 - \text{Hct}/100) \times$ 膵静脈血流量で算出した。

実験成績はMean \pm SEMで表示し,その推計学的処理にはStudent's paired test及びunpaired testを用いた。

実験成績

I. 成長ホルモン溶解液注入時の血糖,膵ホルモン濃度及び膵静脈血流量の変動

対照実験として,vehicleを膵動脈内に注入した際の膵ホルモン濃度及び膵静脈血流量を検討した($n=4$,図1)。大腿動脈血グルコース濃度は前値平均 89 ± 8 mg/dlより,vehicle注入中及び注入後も有意の変動を示さなかった。膵静脈血及び大腿動脈血におけるIRI濃度の前値平均は夫々 289 ± 20 , $21 \pm 1.4 \mu\text{U/ml}$ であり,IRG濃度は夫々 428 ± 11 , 132 ± 26 pg/ml,SLI濃度は夫々 303 ± 60 , 128 ± 28 pg/mlであった。これらホルモンの膵静脈血と大腿動脈血における濃度及び両者の間

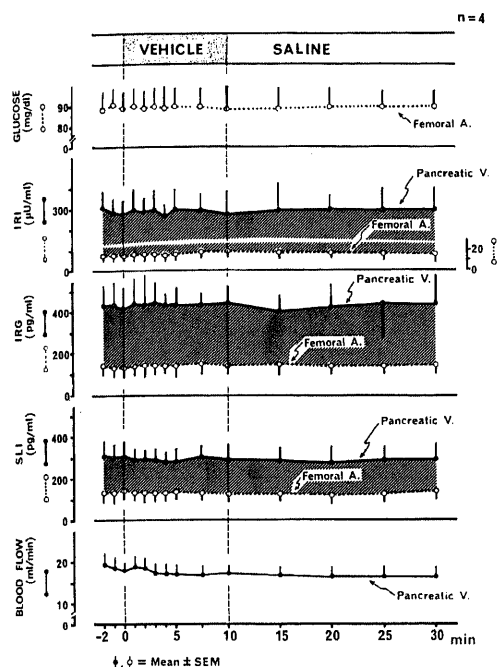


Fig. 1. Effect of intrapancreatic infusion of vehicle on concentrations of glucose, insulin (IRI), glucagon (IRG), and somatostatin (SLI), and on pancreatic venous blood flow in dogs.

に存在する濃度較差は、vehicle 注入前、中、後のいずれの時点においても、有意の変動を示さなかった。膵静脈血流量は前値平均 18.2 ± 9.1 ml/min より vehicle 注入中、後にわずかに減少傾向を認めたが有意ではなかった。

II. 成長ホルモン注入時の血糖、膵ホルモン濃度及び膵静脈血流量の変動

1. ウシ GH 2 mg/10 min 注入時の変動 (n = 7, 図 2)

ウシ GH 2 mg を 10 分間にわたり膵動脈内に注入した際の変動を検討した。大腿動脈血グルコース濃度は前値 88 ± 9 mg/dl よりウシ GH 注入終了 10 分には 90 ± 11 となったが有意の変動ではなかった。

IRI 濃度は膵静脈にて、前値 300 ± 58 μ U/ml より注入開始 1 分後に既に 581 ± 164 へと有意に上昇し、一度下降後再上昇を示し 7.5 分には $1,745 \pm 398$ へと上昇し、以後 15 分 (ウシ GH 注入終了 5 分後) まで、この前値の約 6 倍に達する高値を維持し、20 分まで有意の高値を示した後下降した。大腿動脈血の IRI 濃度は前値 12 ± 3 μ U/ml より注入中は 10 分で 16 ± 3 と上昇傾向を示し、15 分には 20 ± 3 、20 分には 18 ± 3 と有意に上昇し以後下降した。

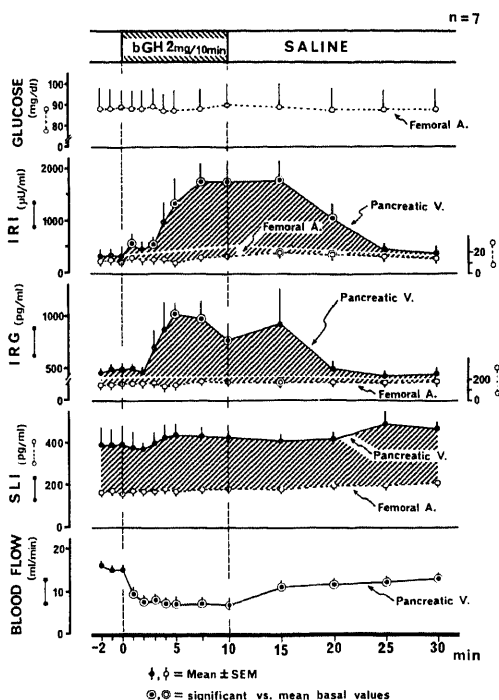


Fig. 2. Effect of intrapancreatic infusion of bovine growth hormone (bGH; 2 mg/10 min) on concentrations of glucose, insulin, glucagon, and somatostatin, and on pancreatic venous blood flow in dogs.

IRG 濃度は膵静脈にて、前値 483 ± 44 pg/ml より注入開始後 3 分にて 705 ± 151 へと上昇し、5 分では $1,080 \pm 114$ と前値の約 2.2 倍に及ぶ最高値に達し、GH 注入中のみ有意の高値を示した後、25 分にはほぼ前値に復した。大腿動脈血 IRG 濃度は前値 153 ± 23 pg/ml より、GH 注入中は 10 分目に 174 ± 19 へと増加傾向を示し、15 分には 187 ± 37 と有意に上昇し、以後も有意ではないが高値を維持した。

SLI 濃度は、膵静脈にて前値 393 ± 76 pg/ml より GH 注入中 5 分において 436 ± 55 へと上昇し、GH 注入後も上昇を続け、25 分にて最高値 490 ± 63 を示した。大腿動脈血における SLI 濃度は前値 169 ± 12 pg/ml より GH 注入中及び注入後も増加傾向を示し、30 分にて最高値 212 ± 16 に達したが、有意の上昇ではなかった。

膵静脈血流量は前値 15.4 ± 0.9 ml/min より GH 注入開始 1 分にて、既に 9.4 ± 1.5 ml/min へと有意に減少し、10 分にて 6.8 ± 1.0 と前値の 44% に達する最低値を示し、注入中止後は回復傾向を示したが、30 分にて 12.8 ± 1.5 と前値に比し、低値にとどまった。

以上の成績中 GH により惹起された著明な膵血流低

下が GH による膵内分泌反応に大きな影響を与えた可能性を考慮し、さらに上記の 1/20 量の GH を投与し、以下の如く GH による膵内分泌反応を検討した。

2. ウシ GH 0.1 mg/10 min 注入時の変動 (n = 5, 図 3)

ウシ GH 0.1 mg を 10 分間にわたり膵動脈内に注入した際の変動を検討した。大腿動脈血中グルコース濃度は前値 83 ± 6 mg/dl より 15 分にて 87 ± 8 へと有意ではないが、わずかの上昇傾向を示した。

IRI 濃度は、膵静脈血にて前値 318 ± 73 μ U/ml より GH 注入開始 1 分後には 538 ± 119 へと有意に上昇し、2 分で前値の約 2.1 倍に及ぶ最高値 676 ± 177 に達し、7.5 分にて一度下降後、実験終了時まで前値の約 1.8 倍の高値を持続した。大腿動脈血の IRI 濃度は前値 14 ± 5 μ U/ml より 10 分における 18 ± 6 へと有意ではないが上昇傾向を示した。

IRG 濃度は、膵静脈血にて前値 468 ± 103 pg/ml より GH 注入開始と共に 1 分より上昇傾向を示し、3 分では前値の約 2.7 倍に及ぶ最高値 $1,268 \pm 463$ に達した後、7.5 分に一度下降し、10 分にて再上昇し、以後低値を示した。大腿動脈血 IRG 濃度は前値 144 ± 15 pg/ml より GH 注入開始 7.5 分にて有意に上昇し、10 分で最高値 171 ± 24 へと有意の高値に達した。

SLI 濃度は、膵静脈血にて前値 330 ± 164 pg/ml より GH 注入開始 2 分には 368 ± 75 へとわずかに上昇し、4 分で 484 ± 120 へとさらに有意の上昇を示し、5 分にて一度下降後、GH 注入中止後も有意の上昇を持続する再上昇を示し、25 分にて最高値 513 ± 155 に達し、実験終了時でも有意の高値を維持した。さらに大腿動脈血 SLI 濃度でも前値 160 ± 13 pg/ml より GH 注入開始 3 分には 171 ± 14 へと有意に上昇し、7.5 分で最高値 209 ± 26 に達し、GH 注入中止後も高値を持続した。

膵静脈血流量は前値 20.2 ± 0.8 ml/min より GH 注入 3 分には 17.1 ± 1.2 へと有意に低下し、7.5 分には最高値 16.3 ± 0.9 (前値の 81%) を示し、以後 GH 注入中のみの有意の低下を示した後、実験終了時には 18.7 ± 2.2 へと回復した。

III. 成長ホルモン注入時の膵ホルモン濃度の transpancreatic gradients の変動

一般に膵を含めて、臓器の循環動態は、その臓器機能に影響を与える¹⁹⁾と考えられている。そこで前述の GH の膵動脈内注入により惹起された膵血流量減少自体が膵島機能に与える影響を考慮し、GH の膵ホルモン分泌への直接作用を、各ホルモンにつき (膵静脈濃度 - 大腿動脈濃度) で求められる transpancreatic gradient を指標にして膵血流量低下度の異なるウシ GH 0.1 mg/10 min (少量) 及び 2 mg/10 min (大量) を注入し

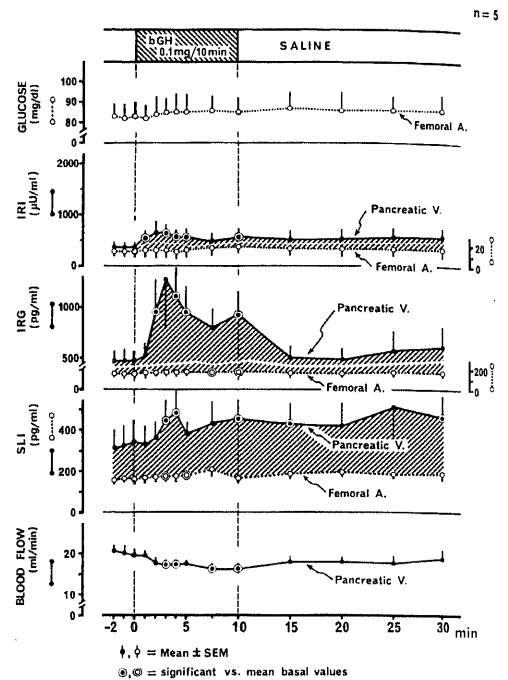


Fig. 3. Effect of intrapancreatic infusion of bovine growth hormone (0.1 mg/10 min) on concentrations of glucose, insulin, glucagon, and somatostatin, and on pancreatic venous blood flow in dogs.

た時の変動を比較した (図 4)。

IRI gradient は GH 少量注入により前値 303 ± 68 μ U/ml より、GH 注入開始 1 分で既に 523 ± 115 へと有意に増加し、2 分で 661 ± 174 と前値の約 2.2 倍の最高値に達した後、一度減少し、10 分で再増加し、以後実験終了時まで前値の略々 1.8 倍の高値を持続した。一方 GH 大量注入により前値 289 ± 59 μ U/ml より、1 分で 566 ± 161 へと有意に増加し、2 分で一度減少後、10 分で $1,721 \pm 335$ と前値の約 6.0 倍に及ぶ最高値に達し、注入終了後も 20 分まで有意の高値を示した。この GH 大量注入時の transpancreatic gradient は、少量注入時のそれに比べて、4, 5, 7.5, 10, 15, 及び 20 分において有意に大きかった。

IRG gradient は GH 少量注入時、平均 325 ± 104 pg/ml より 2 分で既に急峻に増加し、3 分において頂値 $1,114 \pm 452$ を示した。その後 15, 20 分で一度前値に復した後、実験終了時にかけて、わずかの増加傾向を示した。一方、GH 大量注入時の IRG gradient は前値 330 ± 50 pg/ml より 3 分以後増加を開始し、5 分に頂値 936 ± 107 に達し、一度 10 分で減少後、再増加を示し、25, 30 分には前値より低値傾向を示した。

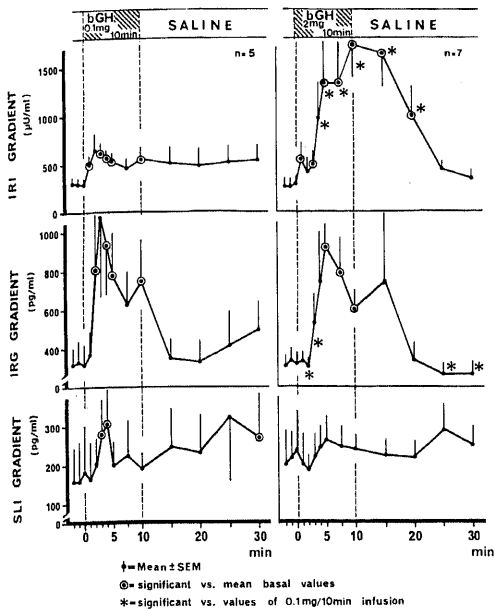


Fig. 4. Effect of intrapancreatic infusion of bovine growth hormone (0.1 mg, 2.0 mg/10 min) on levels of the transpancreatic gradients of insulin, glucagon, and somatostatin concentration in dogs.

SLI gradient は GH 少量注入により、前値 170 ± 100 pg/ml より 3 分で有意に増加し、4 分には 310 ± 119 と前値の約 1.8 倍に達し、一度減少後、25 分、30 分に再増加をみた。一方、GH 大量注入時の SLI gradient は注入開始 1~2 分で一度わずかに減少傾向を示し、その後有意ではないが実験終了時まで前値よりわずかの増加を持続した。

IV. 成長ホルモン注入時の膵ホルモン放出量の変動
前述のウシ GH 注入時の膵静脈血流量の減少に注目し、ホルモン濃度×膵静脈血漿流量で算出される膵よりの各ホルモン放出量 (output) の変動について検討した (図 5)。

GH 0.1 mg/10 min (少量) 膵動脈内注入において、IRI output は前値 $4,200 \pm 797$ μ U/min より、注入開始 1 分で有意に増加し、2 分にて頂値 $8,083 \pm 2,277$ に達した後、7.5 分で一度減少し、その後も高値を続続した。IRG output は前値 $6,168 \pm 1,176$ pg/min より、2 分で増加し、3 分には頂値 $14,561 \pm 5,236$ を示し、7.5 分で一度減少後、再上昇し、GH 注入中止と共に、ほぼ前値に復した。SLI output は前値 $4,386 \pm 1,088$ pg/min より、3 分にて有意の増加を示し、GH 注入中止後も高値を持続した。

GH 2.0 mg/10 min (大量) 膵動脈内注入時、IRI

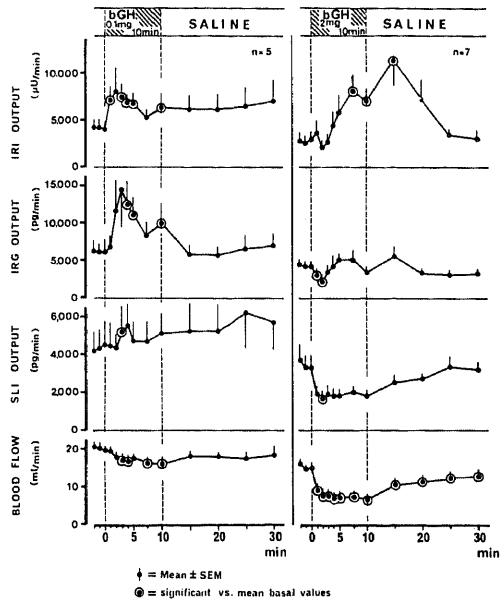


Fig. 5. Effect of intrapancreatic infusion of bovine growth hormone (0.1 mg, 2.0 mg/10 min) on levels of outputs of insulin, glucagon, and somatostatin, and on blood flow in the canine pancreatic vein.

output は平均 $2,830 \pm 703$ μ U/min より 1 分にて小ピークを形成後、次第に有意に増加し、15 分に頂値 $11,453 \pm 2,736$ に達し、以後 25、30 分には前値に復した。IRG output は平均 $4,420 \pm 406$ pg/min より、一度 1、2 分にて減少後、5、7.5、15 分にて前値を約 1,000 pg/min 上回る増加を示した。SLI output は平均 $3,459 \pm 700$ pg/min より、注入開始と共に減少し、この減少は 2 分でのみ有意であったが、GH 注入中持続し、その後、次第に前値へと回復した。この SLI output の変動は前述の SLI 濃度のそれより、むしろ図中に示す膵静脈血流量のそれとよく並行する印象を与え、GH 少量注入時の SLI output と対照的な変動であった。

考 察

今回著者が行った実験成績は次の如く要約できる。

- 1) ウシ GH 0.1 mg のイヌ膵動脈内注入は、膵静脈血における IRI, IRG, SLI の濃度ならびにそれぞれの transpancreatic gradient 及び放出量の急速、かつ十分な上昇を惹起し、同時に前値の 81% にいたる有意の膵静脈血流量の低下を伴った。
- 2) 一方、ウシ GH 2 mg の膵動脈内注入は、膵静脈血流量を前値の 44% まで著しく低下させた。かような血流量低下の条件下にかかわらず、IRI の膵静脈血における濃度及びその transpancreatic gradient、さらに膵からの放出量は全て有

意に上昇した。また、この際の IRI 上昇反応の程度は GH 0.1 mg 投与時のそれよりも有意に大きかった。IRG の膵静脈血濃度及びその transpancreatic gradient は GH 大量注入により有意に上昇したが、膵からの放出量はほぼ不変であった。SLI については、膵静脈血中濃度及びその transpancreatic gradient の両者とも上昇傾向を示したが、膵よりの放出量はむしろ低下した。すなわち、ウシ GH 2.0 mg 注入時のこれら膵ホルモン、特に IRG と SLI の放出量は、この量の GH による著明な膵血流量減少作用により大きな修飾を受けたものと考えられた。

近年、GH の膵内分泌への直接効果が注目されているが、必ずしも一定の見解が得られていない。従来の報告は、薬理学的量の GH を末梢静脈内⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾²⁰⁾、又はイヌ脾側膵を灌流する脾動脈内⁹⁾や膵動脈内²¹⁾に投与し、末梢血⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾²⁰⁾又は門脈血⁹⁾、膵静脈血²¹⁾にて、IRI⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾²⁰⁾²¹⁾又は IRG⁹⁾¹⁰⁾の分泌を in vivo において検討した成績か又は in vitro における単離膵の灌流実験によって、IRI 分泌⁹⁾を検討した成績に基づいており、いずれも GH による膵ホルモン分泌刺激作用に否定的な見解を記載している。ところが最近に至り、Tai 及び Pek⁴⁾⁹⁾らはラット膵灌流実験において、ウシ GH が IRI、IRG 分泌を惹起すると報告した。また in vivo においても Sirek ら¹²⁾は、イヌにおいて薬理学的量 (10 mg/kg 体重) 及び生理学的量 (6 µg/kg 体重) のウシ GH を末梢静脈より急速に静注した場合、門脈血 IRI、IRG 濃度は上昇するが、末梢静脈血 IRI、IRG 濃度は共に有意の変化を示さなかったと報告した。これらの実験では GH 投与量がそれぞれ異なっている。特に、明らかに薬理学的量とみなされる GH 量を使用した in vivo、in vitro 各種の実験成績を相互に比較検討することは困難である。従って、如何なる投与量がはたして生理的に起りうる状況を反映しているかが問題となる。この点に関し、参考となる報告としては、1) イヌの血中 GH レベルは安静時、L-DOPA 負荷後共に、ヒトにおける値に近似しているという Lovinger ら²³⁾の成績、および 2) ヒト GH 10 µg/kg/30 min を正常人の末梢静脈内に投与した際の血中 GH 濃度は内因性 GH 分泌後に生じる濃度に近似しているとする Adamson ら⁷⁾の成績があげられる。今回、著者はイヌ血中 GH レベルを測定していないが、使用したウシ GH 100 µg/10 分の投与量はイヌの平均体重に換算すると 4.7 µg/kg となり、膵動脈内 10 分間注入の条件を考慮に入れると、膵に到達した GH 濃度は略々先端巨大症患者にみられる血中 GH レベルに相当し、略々生理学的量に近い投与量と考えられる。

著者の成績において、ウシ GH の膵動脈内注入は、

0.1 mg 及び 2 mg/10 分、いずれの投与量でも、膵静脈血流量の有意の低下を惹起し、しかも両者の間には用量反応関係が存在することが示された。この血流量低下現象が GH の直接効果か、またはその他のメカニズムを介する結果であるかは明らかでない。近年、薬理学的量の外因性ソマトスタチン投与が、腹腔内臓器血流²³⁾²⁴⁾、肝血流²⁵⁾、門脈血流²⁶⁾、膵十二指腸静脈血流¹⁴⁾²⁷⁾を低下させ、また薬理学的のみならず生理学的投与量のソマトスタチンでも胸管リンパ流量を低下させることが報告²⁸⁾されている。従って、血中ソマトスタチンが門脈領域臓器循環動態に大きな影響を与える可能性が想定される。著者の GH 少量注入の成績より、生理学的量に近い GH 投与により膵からの SLI 分泌が惹起されることは明らかである。そこで膵島から膵外分泌腺部へ血流を導く膵血管構築、即ち Fujita らの提唱する insulo-acinar-axis の存在²⁹⁾を考慮に入れるならば、GH により放出された膵島内の高濃度ソマトスタチンが膵静脈血流量を大きく変動させる可能性は十分あり、興味深い結果と考えられる。しかし一方、薬理学的量のグルカゴンは膵血流量を増加³⁰⁾させることが知られている。本実験では GH によるグルカゴン分泌もみとめられており、GH による膵血流低下を前述のようなソマトスタチン作用でのみ説明することは困難である。結局のところ、GH による膵静脈血流低下は GH の膵血管系への直接作用によるものである可能性が強い。

さて、著者の成績中で、ウシ GH 0.1 mg 注入時には IRI、IRG、SLI 濃度の transpancreatic gradient は夫々 1, 2, 3 分以内に前値の夫々約 2.2 倍、3.4 倍、1.8 倍の有意の増加を示した。さらに 2.0 mg ウシ GH 注入に際しては、IRI、IRG、SLI 濃度の transpancreatic gradient は夫々前値の約 6 倍、2.8 倍、1.2 倍の増加を示し、これらホルモンの初期反応出現はいずれも GH 0.1 mg 投与の場合より遅延した。このように GH の投与量により膵ホルモンの反応態度に差異がみとめられた要因を解析することは必ずしも容易ではないが、以下の如く説明することができよう。即ち、1) GH には他の膵ホルモンに対するより、より強い IRI 分泌刺激選択性が存在すること、また、2) GH には前述の如き膵血流低下効果があることを考慮しなければならない。第 1 に、GH 投与量とホルモン反応性との間に用量反応関係をみとめたのは IRI についてのみである。この事実は GH が B 細胞への選択的刺激性を有する可能性を示唆している。周知の如く、インスリンはグルカゴンの基礎及び反応分泌を抑制³¹⁾することが知られており、さらに最近、インスリンが SLI の反応分泌を抑制³²⁾³³⁾するとの成績が報告されている。膵内分泌におけるこのようなインスリン優位性の観点から、ウシ GH 0.1 mg

投与時に比し著しく大きい2.0 mg 大量投与時の IRI 分泌が、膵島内で局所的に A, D 細胞からの IRG, SLI 分泌をより強く抑制した為、前述の結果を招来したと説明することが可能かもしれない。第2に、Fujita らは膵島の動脈は、A, D 細胞の多く存在する層にまず到達し、その後 B 細胞層に分布することを報告³⁴⁾している。従って、GH 投与時に生じた著しい膵血流低下が、膵島の A 及び D 細胞からの IRG, SLI 分泌に先ず影響を及ぼした可能性がある。

次に興味ある点は膵からのホルモン放出量と末梢動脈血ホルモン濃度の変動との相互関係である。ウシ GH 0.1 mg 投与時における膵からの IRI, IRG 及び SLI 放出量は夫々前値の 1.9 倍, 2.4 倍, 1.3 倍に増加し、大腿動脈血の IRI 濃度は増加傾向を示し、IRG, SLI 濃度は有意の増加を示した。しかし、これらホルモンの動脈血濃度の増加度は絶対値としては、決して著しく大きいとは言えない。一方、ウシ GH 2.0 mg 投与時の膵からの IRI 放出量は前値の 4.0 倍にも増加し、当然のこととして大腿動脈血 IRI 濃度は有意に増加した。ところが、膵からの IRG 放出量は略々不変、SLI 放出量はむしろ低下したにもかかわらず、大腿動脈血 IRG 濃度はわずかであるが有意の、SLI 濃度は有意ではないが持続性の増加を示した。これらのホルモン動態は一見矛盾した現象である。この点についての説明として 1) 2.0 mg GH 局所投与の際の膵血流低下がより著明であるため、膵からのホルモン放出量自体を指標にすると、この血流因子が GH の示した IRG, SLI 濃度の transpancreatic gradient 増加を隠蔽してしまったと考えられる。大腿動脈血中 IRG, SLI 濃度の変動に関しては、2) 著者の実験システムがイヌ膵の十二指腸部を使用している為、この部を通過した GH が全身循環に入り、イヌ膵の脾臓部に到達し、比較的低濃度で脾臓部膵血流を大きく低下させることなく、脾臓部膵から IRG, SLI 分泌を促した。3) さらに全身循環に入った GH が膵外に存在する A 細胞³⁵⁾³⁶⁾³⁷⁾、D 細胞^{38)~44)}を刺激し、IRG, SLI 分泌を促した可能性も考えられる。事実、著者の成績中で 2.0 mg GH 投与時には大腿動脈血中 IRG, SLI 濃度が GH 投与中の後半から投与後へかけ、除々に増加し続けた。このような IRG, SLI の変動は、15 分に頂値を示し、その後急速に下降した IRI 濃度の変動と興味あるコントラストをなしている。以上の考察から、薬理学的大量 GH 投与量を用いた従来の諸家の報告では、膵血流変動を考慮に容れることなく、膵からのホルモン放出量の結果として反映される末梢血中の比較的低微な IRI, IRG 変動を指標にしていた為、成績の解釈に混乱を招いたものと考えられる。

最後に、本実験成績のもつ意義として強調したいのは、下垂体ホルモンの一つである成長ホルモンが、“extrahypothalamic”に存在する膵ソマトスタチンの分泌を刺激する事を見出した点にある。この知見は、従来の観点とは異なり、成長ホルモンが膵内分泌、ソマトスタチンを介し、栄養素代謝に関与しうることを示唆しており、成長ホルモンのもつ新しい生理学的及び病態生理学的役割りの一端を明らかにしたものと考えられる。

結 論

成長ホルモンが膵内分泌に対して、はたして直接的作用を有するか否かを明らかにする目的で、ウシ GH をイヌ膵動脈内に注入し、膵静脈血流量測定と同時に、膵静脈及び大腿動脈血中 IRI, IRG, SLI 濃度変動を検討し、以下の結論を得た。

1) ウシ GH 0.1 mg の膵動脈内注入により、膵静脈血 IRI, IRG, SLI 濃度は急速、かつ十分な上昇を示した。同時に大腿動脈血 IRI 濃度は上昇傾向を示し、IRG 及び SLI 濃度は有意に上昇した。また、IRI, IRG 及び SLI 濃度の transpancreatic gradient は、それぞれ GH 投与前値の 2.2 倍, 3.4 倍, 1.8 倍に増加した。膵静脈血流量は GH 注入により前値の 81% へと減少し、GH 注入終了後、回復傾向を認めた。

ウシ GH 2.0 mg の膵動脈内注入は、前値の 44% にまでいたる膵静脈血流量の著明な減少を惹起した。そしてこの減少は GH 注入中止後もわずかの回復傾向を示したにすぎなかった。この量の GH 投与により膵静脈血 IRI 濃度は前値の 6.0 倍にまで達する有意の増加を示し、IRG 濃度も有意に増加したが、SLI 濃度は増加傾向を示した。大腿動脈血 IRI, IRG 濃度は、この量の GH 注入により有意に増加し、SLI 濃度はわずかの上昇を示した。IRI 及び IRG 濃度の transpancreatic gradient は有意に増加したが、SLI 濃度のそれは軽度の増加を示したにすぎなかった。

GH 溶解液 (vehicle) の膵動脈内注入は、膵静脈血、大腿動脈血いずれにおいても、IRI, IRG 及び SLI 濃度の有意の変動を惹起しなかった。

2) 膵よりの IRI, IRG 及び SLI の放出量 (濃度×膵血漿流量) は 0.1 mg ウシ GH 注入時、いずれも有意に増加した。一方、2.0 mg GH 注入時には、IRI 放出量は有意に増加し、IRG 放出量は増加傾向を示したにとどまり、SLI 放出量はむしろ減少した。2.0 mg GH 注入時のこのような IRG 及び SLI の放出量の変動は、この量の GH により惹起された膵血流量の著明な低下に起因したものと考えられた。

以上の成績は、GH が、インスリン、グルカゴンのみ

ならず, "extrahypothalamic" ソマトスタチンである膵ソマトスタチンを含む膵内分泌系に直接的刺激作用を有することを示し, この現象は GH が病態生理学的に, 糖尿病において重要な役割りを演じている可能性を示唆している。

謝 辞

稿を終えるに臨み, 御指導と御校閲を賜りました恩師竹田亮祐教授に深甚なる謝意を表します。また終始直接御指導頂きました中林肇博士, 御協力を頂きました臼倉教臣博士, 並びに教室内分泌研究室の諸先生方に厚く感謝の意を表します。

本論文の要旨の一部は第 53 回日本内分泌学会総会 (1980 年, 横浜市) において発表した。

文 献

- 1) **Houssay, B. A. & Biasotti, A.** : La diabetes pancreatica de los perros hipofisoprivos. *Rev. Soc. Argent. de Biol.*, **6**, 251 - 296 (1930).
- 2) **Young, F. G.** : Anterior pituitary fractions and carbohydrate metabolism 1. The preparations and properties of diabetogenic extracts. *J. Endocr.*, **1**, 339 - 354 (1939).
- 3) **Nakabayashi, H., Dobbs, R. E. & Unger, R. H.** : The role of glucagon deficiency in the Houssay phenomenon of dogs. *J. Clin. Invest.*, **61**, 1355 - 1362 (1978).
- 4) **Tai, T. Y. & Pek, S.** : Direct stimulation by growth hormone of glucagon and insulin release from isolated rat pancreas. *Endocrinology*, **99**, 669 - 677 (1976).
- 5) **Pek, S., Tai, T. Y., Crowther, A. B. & Fajans, S. S.** : Glucagon release precedes insulin release in response to common secretagogues. *Diabetes*, **25**, 764 - 770 (1976).
- 6) **Larson, B. A., Williams, T. L., Levis, U. J. & VanderLaan, W. P.** : Insulin secretion from pancreatic islets: effect of growth hormone and related proteins. *Diabetologia*, **15**, 129 - 132 (1978).
- 7) **Adamson, U. & Cerasi, E.** : Acute suppressive effect of human growth hormone on basal insulin secretion in man. *Acta Endocrinologica*, **79**, 474 - 482 (1975).
- 8) **Daughaday, W. H. & Kipnis, D. M.** : The growth-promoting and anti-insulin actions of somatotropin. *Recent Prog. Horm. Res.*, **22**, 49 - 99 (1966).
- 9) **Farmer, R. W., Pellizzari, E. D., Fabre, L. F. Jr., Nonaka, K., Sugase, T. & Foa, P. P.** : Failure of growth hormone to stimulate glucagon secretion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **138**, 491 - 493 (1971).
- 10) **Frohman, L. A., MacGillivray, M. H. & Aceto, T. Jr.** : Acute effects of human growth hormone on insulin secretion and glucose utilization in normal and growth hormone deficient subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **27**, 561 - 567 (1967).
- 11) **Pierluissi, J.** : Insulin and glucagon levels in young dogs treated with growth hormone. *Excerpta. Med. Int. Cong. Series*, **459**, 220 - 229 (1979).
- 12) **Sirek, A., Vranic, M., Sirek, O. V., Vigas, M. & Policova, Z.** : Effect of growth hormone on acute glucagon and insulin release. *Am. J. Physiol.*, **237** (2), E107 - E102 (1979).
- 13) **Kanazawa, Y., Kuzuya, T., Ide, T. & Kosaka, K.** : Plasma insulin responses to glucose in femoral, hepatic and pancreatic veins in dogs. *Am. J. Physiol.*, **211**, 442 - 448 (1966).
- 14) 中林肇・吉光康平・岸谷正雄・上田操・川東正範・臼倉教臣・竹田亮祐 : Somatostatin の膵内分泌に及ぼす影響—イヌ上臍動脈内注入法による検討—。日本内分泌学会雑誌, **52**, 218 - 226 (1976).
- 15) **Morgan, C. R. & Lazarow, A.** : Immunoassay of insulin: two antibody system, plasma levels of normal, subdiabetic and diabetic rat. *Diabetes*, **12**, 115 - 126 (1963).
- 16) **Faloona, G. R. & Unger, R. H.** : Glucagon, p. 317 - 330. In B. M. Jaffe & H. R. Behrman (ed), *Methods of hormone radioimmunoassay*, Academic Press, Inc. New York, 1974.
- 17) **Harris, V., Conlon, J. M. Sricant, C. B. McCorkle, K. Schusdzarra, V., Ipp, E. & Unger, R. H.** : Measurements of somatostatin-like immunoreactivity in plasma. *Clinica Chimica Acta*, **87**, 275 - 283 (1978).
- 18) 中林肇 : 血中 Somatostatin の生理学的意義, 糖尿病, **22**, 113 - 120 (1979).
- 19) **Svanvik, J. & Lundgren, O.** : Gastrointestinal circulation p. 1 - 34, In R. K. Crane (ed) *International review of physiology Vol. 12 gastrointestinal physiology II*, University Park Press, Baltimore, 1977.
- 20) **Adamson, U., Wahren, J. & Cerasi, E.** : Influence of growth hormone on splanchnic glucose

- production in man. *Acta Endocrinologica*, **86**, 803 - 812 (1977).
- 21) Rappaport, A. M., Kawamura, T., Davidson, J. K., Lin, B. J. Ohira, S., Zeigler, M., Coddling, J. A., Henderson, J. & Haist, R. E.: Effects of hormones and of blood flow on insulin output of isolated pancreas in situ. *Am. J. Physiol.*, **221** (1), 343 - 348 (1971).
- 22) Lovinger, R. D., Connors, M. H., Kaplan, S. L., Ganong, W. F. & Grumbach, M. M.: Effects of L-Dihydroxyphenylalanine (L-DOPA), Anesthesia and surgical stress on the secretion of growth hormone in the dog. *Endocrinology*, **95**, 1317 - 1321 (1974).
- 23) Wahren, J. & Felig, P.: Influence of somatostatin on carbohydrate disposal and absorption in diabetes mellitus. *Lancet*, **2**, 1213 - 1216 (1976).
- 24) Keller, U., Sonnenberg, G. E., Kayasseh, L., Gyr, K. & Peruchoud, A.: Dosisabhängigkeit der Wirkung von Somatostatin auf die Splanchnische Durchblutung beim Menschen. *Schweiz. Med. Wschr.*, **109**, 595 - 596 (1979).
- 25) Rabin, D., Mueller, G. L., Lacy, W. W. & Liljenquist, J. E.: Splanchnic metabolism of a alanine in intact man, effects of somatostatin and somatostatin plus insulin. *Diabetes*, **28**, 486 - 490 (1979).
- 26) Jaspán, J., Polonsky, K., Lewis, M. & Mossa, A. R.: Reduction in portal vein blood flow by somatostatin. *Diabetes*, **28**, 888 - 892 (1979).
- 27) Kaneto, A., Kajinuma, H., Kaneko, T. & Kosaka, K.: Effect of phentolamin on the somatostatin induced inhibition of glucagon and insulin secretion. *Metabolism*, **27**, 901 - 910 (1978).
- 28) Nakabayashi, H., Sagara, H., Usukura, N., Yoshimitsu, K., Imamura, T., Seta, T., Yanase, E., Kawato, M., Hiraiwa, Y., Sakato, S. & Takeda, R.: Effect of somatostatin on the flow rate and triglyceride levels of thoracic duct lymph in normal and vagotomized dogs. *Diabetes*, **30**, 440 - 445 (1981).
- 29) Fujita, T.: Insulo-acinar portal system in the horse pancreas. *Arch. Histol. Jap.*, **35**, 161 - 171 (1973)
- 30) Coddling, J. A., Rappaport, A. M., Ashworth, M. A. Kalnins, A. & Haist, R. E.: Effect on insulin output and pancreatic blood flow of glucagon, secretin, tolubutamide and Thiocid infusions into an in situ isolated portion of pancreas. *Horm. Metab. Res.*, **7**, 199 - 204 (1975).
- 31) Samols, E. & Harrison, J.: Intraislet negative insulin/glucagon feedback. *Metabolism*, **25** (suppl), 1443 - 1447 (1976).
- 32) Gerber, P. P. G., Trimble, E. R., Wolheim, C. B. & Rerold, A. E.: Effect of insulin on glucose- and arginine-stimulated somatostatin secretion from the isolated perfused rat pancreas. *Endocrinology*, **109**, 279 - 283 (1981).
- 33) Rouiller, D., Schusdziarra, V. & Unger, R. H.: Insulin inhibits somatostatin-like immunoreactivity release stimulated by intragastric HCL. *Diabetes*, **30**, 735 - 738 (1981).
- 34) Fujita, T., Yanatori, Y. & Murakami, T.: Insulo-acinar-axis, its vascular basis and its functional and morphological changes caused by CCK-PZ and caerulein. p. 347 - 357 In T. Fujita (ed) *Endocrine gut and pancreas*, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, 1976.
- 35) Vranic, M., Pek, S. & Kawamori, R.: Increased "glucagon immunoreactivity" in plasma of totally depancreatized dogs. *Diabetes*, **22**, 905 - 912 (1974).
- 36) Matsuyama, T. & Foá, P. P.: Plasma glucose, insulin, pancreatic and enteroglucagon levels in normal and depancreatized dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **147**, 97 - 102 (1974).
- 37) Mashiter, K., Harding, P. E., Chou, M., Mashiter, G. D., Stout, J., Diamond, D. & Field, J. B.: Persistent pancreatic glucagon but not insulin response to arginine in pancreatectomized dogs. *Endocrinology*, **96**, 678 - 693 (1975).
- 38) Arimura, A., Sato, H., Dupont, A., Nishi, N. & Shally, A. V.: Somatostatin: abundance of immunoreactive hormone in rat stomach and pancreas. *Science*, **189**, 1007 - 1009 (1975).
- 39) Hökfelt, T., Efendic, S., Hellerström, C., Johansson, O., Luft, R. & Arimura, A.: Cellular localization of somatostatin in endocrine-like cells and neurons of the rat with special references to the A-cells of the pancreatic islets and to the hypothalamus. *Acta Endocrinologica (suppl.)*, **200**, 5 - 41 (1975).
- 40) Orci, L., Baetens, D., Dubois, P. & Rufener, C.: Evidence for the D-cell of the

pancreas secreting somatotatin. *Horm. Metab. Res.*, 7, 400 - 402 (1975).

41) Polak, J. M., Pearce, A. G. E., Grimelius, L., Bloom, S. R. & Arimura, A.: Growth hormone release inhibiting hormone in gastrointestinal and pancreatic D-cells. *Lancet*, 1, 1220 - 1222 (1975).

42) Leclerc, R., Pelletier, G., Puviani, R., Arimura, A. & Shally, A. V.: Immunohistochemical localization of somatostatin in endocrine cells of the stomach. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 4, 257 -

261 (1976).

43) Kronheim, S., Berelowitz, M. & Pimstone, B. L.: A radioimmunoassay for growth hormone release inhibiting hormone: method and quantitative tissue distribution. *Clin. Endocrinol.*, 5, 619 - 630 (1976).

44) Alumets, J., Sundler, F. & Hakanson, R.: Distribution, ontogeny and ultrastructure of somatostatin immunoreactive cells in the pancreas and gut. *Cell Tissue Res.*, 185, 465 - 479 (1977).

Effect of Growth Hormone Infusion into the Pancreatic Artery on Insulin, Glucagon, and Somatostatin Secretion in Dogs Kohei Yoshimitsu, Department of Internal Medicine (II) (Director: Professor R. Takeda), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 - J. *Juzen Med. Soc.*, 91, 981 - 991 (1982)

Key words: Growth Hormone, Insulin, Glucagon, Somatostatin, Pancreatic Blood Flow.

Abstract

It has been in controversy whether or not growth hormone (GH) exerts direct influence on the secretion of pancreatic hormones. The present paper was designed to elucidate the issue by infusing bovine GH directly into the canine pancreatic artery (PA) and by measuring levels of plasma insulin (IRI), glucagon (IRG), and somatostatin (SLI) concentrations in both the pancreatic vein (PV) and femoral artery (FA) under pentobarbital anesthesia. With the infusion of 0.1 mg of bovine GH (n=5), but not of the vehicle (n=4), into the PA for 10 min, the IRI concentration in the PV rose significantly from a mean basal value of 318 ± 73 (SEM) $\mu\text{U/ml}$ to a peak of 676 ± 177 at 2 min, and IRG significantly increased from 468 ± 103 pg/ml to 1268 ± 463 at 3 min, whereas SLI rose from 330 ± 164 pg/ml to 484 ± 120 at 4 min and stayed at a significantly high level for up to 30 min. The plasma concentration of IRI in the FA tended to rise, and those of IRG and SLI significantly increased with the infusion. Transpancreatic gradients (concentration in the PV - that in the FA) of IRI, IRG and SLI concentrations with the infusion showed values of 2.2, 3.4 and 1.8 times higher than their pre-infusion level, respectively. The blood flow in the PV decreased to a nadir of 81% of the baseline level with the GH infusion. When 2.0 mg of bovine GH was infused into the PA (n=7), the PV blood flow decreased to a nadir of 44% of the preinfusion level, and the IRI concentration in the PV rose to a mean peak of 5.8 times the baseline value. The IRG level in the vein doubled during the infusion, while the SLI level slowly increased till the end of the experiment. The IRI and IRG concentrations in the FA significantly rose with the infusion, but the SLI level showed a slight increase. The transpancreatic gradients of IRI and IRG concentrations significantly increased to a peak of 6.0 and 2.8 times the pre-infusion value, respectively, whereas that of SLI showed a slight increase. The pancreatic output (concentration \times plasma flow of the PV) of IRI, IRG and SLI increased significantly with the 0.1 mg bovine GH infusion, whereas only the output of IRI rose significantly

with the 2.0 mg GH one. Thus the GH-induced changes of the pancreatic blood flow may have led to contentious results concerning a direct action of GH on the endocrine pancreas in the earlier *in vivo* experiments using pharmacologic doses. The present results indicate that GH has a direct trophic action on the pancreatic endocrine system including insulin, glucagon and extrahypothalamic somatostatin, and suggest that GH may play an important role in the pathophysiology of diabetes mellitus.